

KLİNİK ÇALIŞMA**ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİDE
SEDASYON: PROPOFOL VE KETAMİN KARIŞIM İNFÜZYONUNUN
ARALIKLI BOLUS UYGULAMALARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI****Oya YALÇIN ÇOK, H. Evren EKER, Hatice İZMİRLİ
Anış ARİBOĞAN, Gülnaz ARSLAN****Başkent Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD****ÖZET**

Amaç: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografide (ERCP) gerekli sedasyon düzeyini sağlamak için benzodiazepinler, propofol ve ketamin gibi sedatif ajanlar bolus veya infüzyon şeklinde uygulanabilir. Bu çalışmada propofol ve ketaminin tek enjektörde karıştırılarak infüze edildiği veya bolus şeklinde uygulandığı ERCP hastalarında ilaç tüketimini ve komplikasyonları araştırmayı planlanmıştır.

Yöntem: Veriler, retrospektif olarak, Ocak 2007- Ocak 2008 tarihleri arasında, hasta dosyalarındaki anestezi kayıtlarından sağlanmıştır. Hastaların demografik verileri, kullanılan ilaçlar, yöntem ve işlemin süresi kaydedilmiştir. Propofol ve ketaminin aynı enjektörde infüzyon olarak verildiği hastalar Grup I; bolus uygulanan hastalar Grup II olarak ayrılmıştır. Operasyon sırasında her beş dakikada bir ölçülen kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve saturasyon değerleri ile kullanılan ilaç miktarları kaydedilmiştir. Ek ilaç gereksinimi ve istenmeyen etkiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırılan dönem içinde ERCP uygulanan 283 hasta dosyasından kriterlere uygun 102 hasta verisi kaydedilmiştir. Grup I'de 42 hasta, Grup II'de 60 hasta bulunmaktadır. Hastaların demografik verileri ve operasyon süresi benzer bulunmuştur. Ketamin miktarı gruplar arasında fark göstermezken, propofol ve midazolam dozları infüzyon grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Yalnız Grup II'de 6 hastada taşikardi izlendi; Grup I'de taşikardi gözlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: ERCP sırasında uygulanan propofol-ketamin karışım infüzyonu tekrarlayan bolus dozlara göre daha az sedatif kullanımı ve istikrarlı bir sedasyon düzeyi sağlama avantajına sahiptir.

ANAHTAR KELİMELELER: Kolanjiopankreatografi; endoskopik retrograd, Sedasyon, Propofol, Ketamin hidroklorid

SUMMARY**SEDATION DURING ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY: THE COMPARISON OF PROPOFOL - KETAMINE MIXTURE INFUSION WITH BOLUS ADMINISTRATIONS**

Objective: Sedative agents such as benzodiazepines, propofol and ketamine may be administered as infusion or bolus doses for an adequate sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). In this study, we aimed to compare drug consumption and adverse events in ERCP patients who received infusion of propofol-ketamine mixture or propofol and ketamine as bolus doses separately.

Method: All data between January 2007 and January 2008 were collected from anaesthesia record in patients' files, retrospectively. Patients' demographic data, total sedative consumption, method and duration of procedure were recorded. Group I consisted of patients who received infusion of propofol-ketamine mixture and Group II consisted of patients who received propofol and ketamine as bolus doses separately. Heart rate, mean arterial pressure and O₂ saturation measured every 5 minutes and amount of drugs used were noted. Rescue sedative requirements and adverse events were assessed.

Results: Records of 102 patients suitable for assessment were enrolled to the study, out of 283 patients who underwent ERCP throughout study period. There were 42 patients in Group I and 60 patients in Group II. Demographic data and operation duration were similar between two groups. There was no difference in ketamine consumption between groups, however, propofol and midazolam consumptions were significantly less in infusion group ($p<0.05$). There were 6 patients who experienced tachycardia in Group II, whereas tachycardia wasn't observed in Group I ($p<0.05$).

Conclusion: The infusion of propofol-ketamine mixture during ERCP provides less consumption of sedatives and more stable sedation state than intermittent bolus administration of the same drugs separately.

KEYWORDS: Cholangiopancreatography; endoscopic retrograde, Sedation, Propofol, Ketamine hydrochloride

GİRİŞ

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) radyopak kontrast madde enjeksiyonu ile biliyer ve pankreatik duktal sistemin görüntülendiği endoskopik bir işlemdir. Bu yöntemle biliyer sistem anatomisi gösterilebilir ve sistemle ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisi sağlanır (1). Yöntemin maliyetinin ameliyata göre göreceli olarak düşük olması, eş zamanlı biyopsi alabilme ve tedavi imkanı, hastanede kalış süresinin kısalığı ERCP yönteminin uygulama alanlarının genişlemesine ve buna bağlı olarak da hasta sayısının artmasına neden olmaktadır.

ERCP hastanın yüzüstü pozisyonda olduğu, öğürme refleksinin uyarıldığı, sıklıkla ağrılı ve diğer üst gastrointestinal endoskopileri arasında göreceli olarak daha uzun süren bir işlemdir. İşlem sırasında hasta konforunun ve endoskopist için optimum şartların sağlanması işlemin başarısı için gerekmektedir (1, 2). Bu şartları sağlamak için ERCP sırasında anestezi desteği yaygın bir şekilde kabul görmüş ve neredeyse standart uygulama haline gelmiştir (3). Sedasyon amacı ile kullanılan ajanlar klinikler arasında farklılık gösterse de, sıklıkla benzodiazepinler, propofol, ketamin ve opioidleri içermektedirler (4). Tek ajan kullanımının yetersiz sedasyon ve analjeziye neden olması, dolayısıyla fazla ilaç tüketimine yol açarak istenmeyen yan etkileri artırması bu ajanların kombinasyon halinde kullanımını artırmıştır (5-7). Biz de bu çalışmamızda propofol ve ketaminin tekrarlayan bolus dozlarla veya tek enjektörde karıştırılarak önceden belirlenmiş dozlarda infüze edildiği ERCP hastalarında ilaç tüketimini, intraoperatif vital bulgularını değerlendirme ve komplikasyon sıklığını araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ocak 2007- Ocak 2008 tarihleri arasında ERCP işlemi uygulanan hastalar retrospektif olarak araştırıldı. Bu dönemde ERCP sırasında sedasyon uygulanan 283 hasta arasından sedasyon için midazolam, propofol ve ketaminin bolus olarak ayrı ayrı veya propofol ve ketaminin tek enjektör içinde karıştırıldığı hastaların seçilmesi planlandı. Hastalar anestezi kayıt fişleri kullanılarak belirlendi. İşlem sırasında ketamin, propofol ve midazolamın çalışma düzeninde uygulandığı ve araştırılan veri kayıtlarının tam olduğu hastalar çalışmaya dahil edildi. Yoğun bakım koşullarından işleme alınan hastalar, organ yetmezlikli veya solunum açısından sıkıntılı hastalar, ilaç uygulamaları belirlenen ilaçları kapsamayan veya uygulama sırasında anestezi planı değiştirilen ve işlem nedeniyle komplikasyon gelişen hastalar çalışma dışı

bırakıldılar. İşlem sırasında araştırılan ilaçlarla sedasyon uygulanan ve çalışma kriterlerine uygun olan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık ve ASA grubu anestezi kayıt fişlerindeki bilgilerden elde edildi. İşlemin süresi, işlem süresince hastaların kalp atım hızı, kan basıncı ve O₂ saturasyonu değerleri, kullanılan ilaçlar ve miktarları, bradikardi, taşikardi, oksijen desatürasyonu, hipotansiyon ve hipertansiyon gibi istenmeyen olaylar kayıtlıydı. Bu hastalarda oksijen saturasyonunun %90'ın altına düşmesi, kalp atım hızı ve ortalama kan basıncının %20 oranında artması veya azalması komplikasyon olarak kaydedilmiştir.

Tüm ERCP girişimleri konusunda deneyimli gastroenterologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar anestezi yönetiminde anestezi teknisyenleri tarafından takip edilmiştir. Kliniğimizde ERCP sırasında uygulanan farklı sedasyon protokollerinin ortak amacı hastalarda sedasyon düzeyinin Ramsay sedasyon skorlamasına göre 4 olacak şekilde sağlanmasıdır (Tablo 1) (8). Bu hedefe yönelik olarak kliniğimizde farklı sedasyon protokolleri uygulanabilmektedir. Bu protokollerden biri anestezi kliniği gözlemine ve deneyimine dayanarak propofol ve ketaminin bolus dozlarla uygulaması ve sedasyon düzeyinin yetersiz olduğu durumlarda midazolam ile ek doz uygulaması şeklindedir. Diğer bir yöntem ise propofol ve ketaminin tek enjektörde karıştırılarak, önceden belirlenmiş bir dozda infüzyon olarak verilmesi ve hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşılamazsa midazolam ara dozu uygulanmasıdır. Bu protokollede propofol/ketamin infüzyonunun 1 mL'sinde 9.52 mg propofol ve 2.5 mg ketamin bulunmaktadır. Literatürde iki ilacın tek enjektörde karıştırılarak uygulanmasında farklı dozlar mevcut olmakla birlikte (9-15), çalışmamıza yakın dozlar iki yayında kullanılmıştır (16, 17). Çalışmamızdaki karışım pratik olması nedeniyle 20 cc propofol (200 mg) ve 1 cc ketaminin (50 mg) 20 cc'lik enjektöre çekilmesi ile hazırlanmaktadır. Bu karışım önce 0.05 mL kg⁻¹ bolus olarak uygulanmakta, sonrasında 0.5 mL kg⁻¹ dozda infüzyon ile devam edilmektedir. Bu çalışmada infüzyon grubu Grup I'i oluştururken, Grup II ilaçların anestezi kliniği insiyatifi ile bolus olarak uygulandığı hasta grubudur.

Tablo 1. Ramsay sedasyon skalası

Puan	Sedasyon düzeyi
1	Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
2	Koopere, oryante ve sakin hasta
3	Basit emirleri yerine getiren hasta
4	Glabellaya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap
5	Yukarıdaki uyarılara daha yavaş cevap
6	Yukarıdaki uyarılara cevapsız hasta

ERCP sırasında tüm hastalar rutin monitorizasyon olarak elektrokardiyogram, non-invazif kan basıncı ve puls oksimetre ile monitorize edilmiştir. Sedasyon uygulanan ve supin pozisyonda yatan hastalara işlem sırasında nazal oksijen 2 L/dk olarak verilmiştir.

İşlem sırasında beş dakika aralıklarla ölçülen kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve oksijen saturasyon değerleri, sedasyon uygulamasında kullanılan propofol, ketamin ve midazolamın toplam miktarları ve ek ilaç gereksinimi kaydedilmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Çalışma için hedef parametre olarak seçilen her bir ilaç için toplam ilaç miktarları arasındaki gerçek farkın standart sapmanın 1 katı olması planlanmıştır ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$). Bu şekilde gereken minimum hasta sayısı 32 olarak bulunmuştur. Ancak taranan dönem içinde verisine ulaşılan hasta sayısı bu minimum sayıyı aşmış ve elde edilen sayı ile saptanabilen gerçek fark standart sapmanın 0.62 katına kadar azalmıştır. Kantitatif veriler ortalama $\pm$ SD olarak belirtilmiştir ve normal dağılım gösteriyorsa Student t testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen verilerde ise non-parametrik testler kullanılmıştır. Diğer veriler ki-kare test veya uygunsu Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. 0.05'ten küçük P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma için araştırılan 283 hasta kaydından, işlem sırasında araştırılan ilaçlarla sedasyon uygulanan ve çalışma kriterlerine uygun olan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. İntraoperatif sedasyon uygulaması propofol/ketamin infüzyonu ile yapılan hastalardan oluşan Grup I'de 42 hasta, propofol ve ketaminin anesteziist insiyatifine bağlı olarak bolus dozlarla uygulandığı hastalardan oluşan Grup II'de 60 hasta bulunmaktaydı.

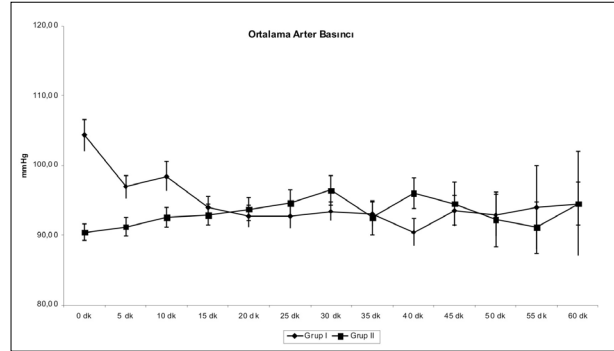
Gruplardaki hastaların demografik verileri ve işlem süresi benzerdi (Tablo 2). Hemodinamik parametreler ve oksijen saturasyonu karşılaştırıldığında işlem süresince gruplar arasında fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$) (Şekil I, II).

İşlem sırasında sedasyon için kullanılan toplam ketamin miktarı gruplar arasında fark göstermezken ($p > 0.05$), toplam propofol ve midazolam dozları Grup I'de anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 3).

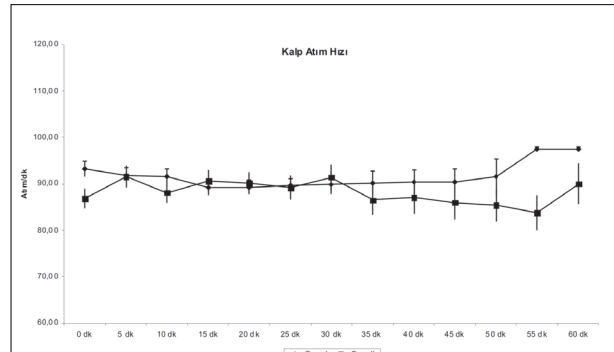
	Grup I (n=42)	Grup II (n=60)	p
Yaş (yıl)	56,6 $\pm$ 15,1	54,1 $\pm$ 15,8	0.429
Kilo (kg)	74,2 $\pm$ 16,3	77,2 $\pm$ 16,4	0.362
Cinsiyet (K/E)	25/17	27/33	0.107
Operasyon süresi (dk)	32,0 $\pm$ 10,8	33,3 $\pm$ 14,3	0.818

	Grup I (n=42)	Grup II (n=60)	p
Propofol (mg)	190,2 $\pm$ 82,5	157,0 $\pm$ 97,5	0.014*
Ketamin (mg)	47,4 $\pm$ 20,6	56,9 $\pm$ 21,3	0.071
Midazolam (mg)	2 $\pm$ 0,0	4,75 $\pm$ 1,2	0.000*

(*; $p < 0.05$)



Şekil I. Hastaların işlem süresince ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)



Şekil II. Hastaların işlem süresince kalp atım hızı değerleri (atım/dk)

İşlem sırasında gözlenen istenmeyen etkilerin tümü birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında fark bulunmamaktaydı (Tablo 4). Bu komplikasyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, oksijen saturasyonunda düşme, bradikardi, hipertansiyon atakları açısından gruplar benzerdi. Her iki grupta da yalnız bir hastada oksijen saturasyonunda düşme gözlenmiştir. Bu düşme saturasyonun %90'ın altına düşmesi şeklindedir ve hastalara desaturasyon düzelene kadar maske ile asiste ventilasyon uygulanmıştır. Grup I'de 1 hastada bradikardi izlenirken, hipertansiyon atağı Grup I'de 1 hastada ve Grup I-I'de 2 hastada gözlenmiştir. Ancak taşikardi açısından gruplar arasında fark bulunmuştur ($p < 0.05$); Grup II'de 6 hastada taşikardi izlenmiştir (Şekil 1 ve 2).

TARTIŞMA

ERCP sırasında, hasta konforu ve endoskopiste optimum şartları sağlamak için yeterli analjezi ve sedasyon

Tablo 4. İşlem süresince görülen istenmeyen etkiler (Hasta sayısı)			
İstenmeyen etki	Grup I (n=42)	Grup II (n=60)	p
Gözlenen istenmeyen etkilerin toplam sayısı	3	9	0.185
Hemodinamik	2	8	0.136
Bradikardi	1	0	0.412
Taşikardi	0	6	0.036*
Hipertansiyon	1	2	0.632
Respiratuvar	1	1	0.656
O ₂ desaturasyonu	1	1	0.656

(*; p< 0.05)

gereklidir (3). Bu işlem süresince analjezi ile birlikte spontan ventilasyonu devam ettirecek, hastanın amaçlı hareketlerini kısıtlamayacak ancak işlemi de tolere etmesini sağlayacak bir sedasyon derinliği şarttır (4). Ancak bu uzun endoskopik işlem sırasında ilaçların hemodinamik ve solunum depresyonu gibi yan etkilerini artırmadan, sedatiflerin optimal titrasyonunu sağlamak zor olabilir (3) (18).

ERCP süresince uyarı, rahatsızlık ve ağrı düzeyi farklılık gösterir. Bunun yanı sıra hastaların bireysel duyarlılıkları da optimum sedasyon düzeyinin elde edilmesini zorlaştırabilir. ERCP işleminin sıklıkla diğer gastro-intestinal endoskopi işlemlerinden daha uzun ve teknik açıdan zor olması sedasyon düzeyinin de derin olmasını gerektirmektedir (19). Sedasyon sırasında klinisyenin kendi insiyatifi ve anestezi takibine göre farklı bolus uygulamaları yapmasına sıklıkla rastlanmaktadır. ERCP sırasında anesteziistin ek doz sedatif uygulama kararını verdiği bir çalışmada bolus olarak daha fazla ek sedatif uygulandığı gösterilmiştir (3). Bolus ilaç uygulamalarında dalgalı kan ilaç konsantrasyonlarının neden olduğu değişken sedatif ve hemodinamik etkilere infüzyon uygulamalarında rastlanmamaktadır (18, 19).

Endoskopik işlemler sırasında bir çok sedatif ajan, tek başına veya kombinasyon şeklinde uygulanmaktadır. Bu sedatif ajanlar arasında en sık kullanılanlar propofol, midazolam ve ketamindir (1, 18, 20). Biz de çalışmamızda bu ilaçların bolus ve infüzyon uygulamalarını karşılaştırdık. Ketaminin diğer sedatif ajanlarla özellikle de propofolle kombine edilmesindeki en önemli etkenler solunumsal ve kardiyovasküler depresyona az neden olması ve anestezi dozlarından daha düşük dozlarda bile etkin analjezik özelliğinin bulunmasıdır (12). Ketamin propofolle tek enjektörde karıştırılarak uygulanabilir (9-17). Tek enjektörde karıştırılarak uygulama sırasında ilaçların stabil kaldığını belirten in vitro bir çalışmada ketamin konsantrasyonunun karışım içinde tek başına olduğundan daha stabil olduğu ileri sürülmektedir (21). Bu şekilde uygulamanın sağlıklı erişkin gönüllülerde

araştırıldığı bir çalışmada hemodinaminin stabil seyrettiği, oksijen saturasyonunda düşme olmadığı, plazma katekolaminlerinin stabil seyrettiği ve postoperatif derlenme reaksiyonları, disfori, bulantı veya kusmanın görülmeyeceği bildirilmiştir (12). Benzer olumlu özellikler yüksek riskli hastalarda da bildirilmiştir (9, 15).

Ketamin propofol ile kombine edildiğinde daha stabil bir hemodinami ve daha az ilaç kullanımı sağlamaktadır (13,17,22). Ayrıca birlikte uygulama sırasında ketaminin psikometrik yan etkileri azalmakta ve klinik olarak önem gösteren düzeyde bir solunum depresyonu görülmemektedir (17). Bu şekilde uygulanmanın sedasyon ve analjezi sağlamadaki basitliği, etkinliği, güvenliği ve pratikliği çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (11,13,16,17). Bizim çalışmamızda da propofol ve ketamin kombinasyonu hemodinamik ve solunumsal stabilite ile sağlanırken, yeterli sedasyon düzeyi de elde edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda her iki grupta kullanılan propofol miktarı propofolün tek başına infüzyon yapıldığı çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur (18,23,24). Çünkü ilaç kombinasyonları birçok sedasyon protokolünde kullanılan sedatif ajan miktarını azaltmasını sağlamaktadır (25).

Çalışmamızda ilaçların karışım şeklinde infüzyon olarak verildiği grupta midazolam ihtiyacı anlamlı olarak az bulunmuştur. Bunu infüzyon sırasında daha istikrarlı bir sedasyon ve analjezi düzeyi sağlanmasına bağlayabiliriz. Ancak ERCP sırasında midazolamın bolus grubunda daha fazla uygulanması dikkat gerektiren bir noktadır. Nitekim midazolamın hızlı ve yüksek dozda verildiği durumlarda resüsitasyon gerektirecek şekilde ciddi kardiyorespiratuvar olaylara neden olabilmesi endoskopik olgularda bildirilmiştir (1,26,27). Özellikle bu durum yaşlı, respiratuvar veya kardiyak yetmezlikli hastalarda görülse de, risk belirtilmeyen hastalarda da bu komplikasyonlar görülebilmektedir (19). Doz aşımı sınırının ve sedasyon düzeyinin değerlendirilmesinin güçlükleri de literatürde bildirilmiştir (7). Özellikle ERCP sırasındaki sedasyon için aralıklı bolus midazolam uy-

gulamaları, ilişkili mortalitenin %50 oranında hipokse-miye bağlı olması nedeniyle tekrar sorgulanmaktadır (19). Çalışmamızdaki gibi ilaçların infüzyon olarak birlikte verilmesi midazolamın düşük dozlarda ek sedatif olarak kullanımını sağlayarak, istenmeyen etkileri azaltabilir.

Endoskopik girişimler sırasında oksijen satürasyonunda belirgin bir düşme olabildiği için, bu çalışmada da her hastaya nazal oksijen verilmesi rutin olarak uygulanmıştır (28). Buna rağmen her grupta birer hastada desatürasyon görülmüştür. Ancak bu değerler (Grup I: %1.7; Grup II: %2.4) bile propofolün tek ajan olarak kullanıldığı çalışmalardaki desatüre olan hasta oranlarına (%11-37) göre çok düşüktür (18,23,24,29). Bu durum çalışmaların desatürasyon açısından farklı eşik değerleri kabul etmeleri ve kullanılan toplam propofol dozlarındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Çalışmamızda hemodinamik komplikasyonların hepsi birlikte değerlendirildiğinde infüzyon ve aralıklı bolus grupları arasında fark bulunmamıştı. Ancak hemodinamik komplikasyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde bolus grubunda taşikardinin anlamlı derecede fazla olduğu izlenmiştir. Bu durum bolus uygulamalar sırasında sedasyon düzeyindeki dalgalanmalara ve dolayısıyla hasta uyanıklığına bağlı olabilir. Nitekim hastada uyanıklık ve yetersiz sedasyon düzeyi sempatik deşarja neden olarak kalp hızında artışa neden olabilmektedir.

Sonuç olarak, ERCP sırasında yeterli sedasyon sağlanırken, fazla sedatif kullanımından ve ilişkili yan etkilere kaçınmak amaçlanmalıdır. Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, ERCP hastalarında ketamin ve propofolün etkin ve güvenilir sedasyon koşulları sağlarken aynı enjektör içinde karıştırılarak uygulamanın aralıklı bolus uygulamaya göre daha az ek sedatif gerektirmesi ve yan etki riskinin sınırlılığı nedeniyle avantajlı olduğu kanısına varılmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. Oya Yalçın ÇOK

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve
Araştırma Merkezi
Dadaloğlu Mah. 3. Cad. 6. Sok
01250 Yüreğir / ADANA
Tel: 03223272727
e-posta: oyacok@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Chen WX, Lin HJ, Zhang WF, Gu Q, Zhong XQ, Yu CH, et al. Sedation and safety of propofol for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 437-440.
2. Kuczkowski KM. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: with or without anesthesia? *J Anesth* 2007; 21: 112.
3. Agostoni M, Fanti L, Arcidiacono PG, Gemma M, Strini G, Torri G, et al. Midazolam and pethidine versus propofol and fentanyl patient controlled sedation/analgesia for upper gastrointestinal tract ultrasound endoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1024-1029.
4. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 910-923.
5. Thompson AM, Wright DJ, Murray W, Ritchie GL, Burton HD, Stonebridge PA, et al. Analysis of 153 deaths after upper gastrointestinal endoscopy: room for improvement? *Surg Endosc* 2004; 18: 22-25.
6. Bell GD, Spickett GP, Reeve PA, Morden A, Logan RF. Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 241-243.
7. Michalodimitrakakis M, Christodoulou P, Tsatsakis AM, Askoxilakis I, Stiakakis I, Mouzas I, et al. Death related to midazolam overdose during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20: 93-97.
8. Avramov MN, White PF. Methods for monitoring the level of sedation. *Crit Care Clin* 1995; 11: 803-826.
9. Golden S. Combination propofol-ketamine anaesthesia in sick neonates. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 119-122.
10. Daabiss M, Elsherbiny M, AlOtibi R. Assessment of different concentration of Ketofol in procedural operation. *British Journal of Medical Practitioners* 2009; 2: 27-31.
11. Wu J. Deep sedation with intravenous infusion of combined propofol and ketamine during dressing changes and whirlpool bath in patients with severe epidermolysis bullosa. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 592-596.
12. Morse Z, Sano K, Kanri T. Effects of a propofol-ketamine admixture in human volunteers. *Pac Health Dialog* 2003; 10: 51-54.
13. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 23-30.
14. Kogan A, Efrat R, Katz J, Vidne BA. Propofol-ketamine mixture for anesthesia in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 691-693.
15. Rapeport DA, Martyr JW, Wang LP. The use of "ketofol" (ketamine-propofol admixture) infusion in conjunction with regional anesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 121-123.
16. Frey K, Sukhani R, Pawlowski J, Pappas AL, Mikat-Stevens M, Slogoff S, et al. Propofol versus propofol-ketamine sedation for retrobulbar nerve block: comparison of sedation quality, intraocular pressure changes, and recovery profiles. *Anesth Analg* 1999; 89: 317-321.
17. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000; 90: 858-862.
18. Kongkam P, Rerknimitr R, Punyathavorn S, Sitthi-Amorn C, Ponnathai Y, Prempracha N, et al. Propofol infusion versus intermittent meperidine and midazolam injection for conscious sedation in ERCP. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD* 2008; 17: 291-297.

19. Gillham MJ, Hutchinson RC, Carter R, Kenny GN. Patient-maintained sedation for ERCP with a target-controlled infusion of propofol: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 14-17.
20. Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Tamhane A, Wilcox CM. Prospective randomized trial evaluating ketamine for advanced endoscopic procedures in difficult to sedate patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 987-997.
21. Calimaran A, Lancaster K, Lerant A, Wiltshire W, Brunson C. Compatibility of propofol and ketamine in propofol-ketamine mixture. *Anesthesiology* A694 2008; 109 22. Wehrmann T, Ripphaus A. Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: a risk factor analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 368-374.
23. Wehrmann T, Kokabpick S, Lembecke B, Caspary WF, Seifert H. Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 677-683.
24. Vargo JJ, Zuccaro G, Dumot JA, Shermock KM, Morrow JB, Conwell DL, et al. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 8-16.
25. Barriga J, Sachdev MS, Royall L, Brown G, Tombazzi CR. Sedation for upper endoscopy: comparison of midazolam versus fentanyl plus midazolam. *South Med J* 2008; 101: 362-366.
26. Quine MA, Bell GD, McCloy RF, Charlton JE, Devlin HB, Hopkins A, et al. Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing, and sedation methods. *Gut* 1995; 36: 462-467.
27. Smith MR, Bell GD, Quine MA, Spencer GM, Morden AE, Jones JG, et al. Small bolus injections of intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 788 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 573-578.
28. Murray AW, Morran CG, Kenny GN, Anderson JR. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: the effects of a midazolam/pethidine combination. *Gut* 1990; 31: 270-273.
29. Ripphaus A, Stergiou N, Wehrmann T. Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1957-1963.